1913

Ueber die Adrenalinämie in der Schwangerschaft.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

K. B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Selma Reichold

aus Nürnberg.

Tage der mündlichen Prüfung: 5. u. 7. Juni 1913.

Bamberg.

Buchdruckerei von C. Alban Döbele.

1913.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

Referent: Herr Professor Dr. Seitz.
Dekan: Herr Professor „ „

Meinem lieben Gatten.

Literatur.

1) Medizinische Klinik 1910, Nr. 46.
2) Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, Nr. 36.
3) Deutsche medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 49.
4) Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, S. 2136.
5) Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, S. 2604.
6) Volkmann'sche Vorträge für Gynäkologie Nr. 210.
7) Archiv für experimentelle Pathologie 1910, Bd. 62.
8) Archiv für experimentelle Pathologie Bd. 60.
9) Archiv für experimentelle Pathologie Bd. 53.
10) Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bröking & Trendelenburg 1911, Bd. 103.
11) Münchner medizinische Wochenschrift 1910, Nr. 48.
12) Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 27.
13) Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 34.
14) Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 49.
15) Münchner medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 50.
16) Biedel, Innere Sekretion.
17) Zeitschrift für Biologie 1906, Bd. 48.
18) Berliner klinische Wochenschrift 1908, Kraus & Friedenthal.
19) Wiener klinische Wochenschrift 1907. Wiesel & Schur.
20) Pott. Inaug.-Diss. Heidelberg 1911.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154019_0016

Ueber die Adrenalinämie in der Schwangerschaft.

Unter Adrenalin versteht man ein im lebenden Organismus von der Marksubstanz der Nebenniere geliefertes Sekret (Schäfer, Materna, Neu), das sich in den Kreislauf ergiesst. Von den physiologischen Wirkungen des Adrenalins ist die auf den Gefässapparat ausgeübte am wichtigsten. Sie wird dadurch veranschaulicht, dass man einem Tiere, dessen arterieller Blutdruck am Kymographion registriert wird, intravenös eine gewisse Menge Adrenalin injiziert. Man beobachtet dann eine sofort einsetzende Steigerung des Blutdrucks, die von einer Pulsverlangsamung begleitet ist. Nach 2—4 Min. ist das Ausgangsniveau wieder erreicht. Man erzielt eine grössere Drucksteigerung, wenn man durch Ausschaltung der herzhemmenden Vagusfasern (durch Atropin oder mittelst Durchschneidung der Vagi am Halse) die verdeckende Pulsverlangsamung verhindert. Die drucksteigernde Wirkung des Adrenalins ist in erster Reihe durch die Verengerung der peripheren Gefässe bedingt. Man sieht die Gefässkontraktion an dem Erblassen der Gewebe. Die Verengerung der verschiedenen Gefässe ist verschieden; besonders stark verengern sich die vom n. splanchnicus innervierten. An den Koronargefässen des Herzens ist eine Verengerung dem Adrenalin gegenüber nicht zu bemerken. Die vasokonstringierende Wirkung des Adrenalins lässt sich mittelst Durchströmung überlebender Organe demonstrieren. Sie äussert sich in einer beträchtlichen Verminderung des venösen Ausflusses. Läwen fand bei der Froschdurchspülungsmethode der hinteren Extremitäten mit Ringer'scher Lösung eine Verringerung der Abflussmengen bei einer Konzentration von 2 Teilen Suprarenin auf 10 Mill. Ringer'sche Flüssigkeit. Bei Durchspülung mit indifferenter Flüssigkeit dehnen sich die Gefässe wieder zur Norm aus. Diese Methode der künstlichen Durchströmung überlebender Organe kann zum Nachweis und zur Wertbestimmung von Adrenalin benützt werden. Die lokale vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins bildet die Grund-

lage der therapeutischen Verwendung dieser Substanz, welche an gefässreichen und hyperämischen Stellen eine hochgradige Gefässverengerung hervorruft. Die Benützung des Adrenalins zur Beschränkung der Hyperämie, als Unterstützung der lokalen Anästhesie, zur Vermeidung von Blutung und Einschränkung des Blutverlustes bei Operationen und zur Blutstillung ist weit verbreitet. Es ist ein treffliches Analepticum und kann bei jeder Art von Kreislaufschwäche Verwendung finden, da es auf den Herzmuskel tonisierend wirkt. Es ist eine vorzüglich auf das sympathische Nervensystem wirkende Substanz und es wirkt nur auf sympathisch innervierte Gebiete ein. Es wirkt auf sympathische Nerven erregend, gleichgültig ob ihre Funktion fördernd oder hemmend ist. Der Angriffspunkt des Adrenalins an den Gefässen liegt in jenen Apparaten, welche mit den sympathischen Nervenendigungen in Verbindung stehen. Besonders muss die Wirkung des Adrenalins auf das Herz hervorgehoben werden. Sie besteht in einer Beschleunigung und Verstärkung seiner Kontraktionen durch einen gesteigerten Blutdruck Deutlich ist die Wirkung von Adrenalin auf das Herz erst zu erkennen, wenn man den Antagonisten des Sympathicus, den n. vagus, durch Atropin lähmt. Es tritt dann eine zunehmende Beschleunigung der Kontraktionen und eine Verstärkung der Kammersystolen ein. Diese Verstärkung der Herzaktion ist nicht die Folge der beim hohen arteriellen Druck gebesserten Zirkulationsverhältnisse, sondern durch eine direkte Einwirkung der Substanz auf das Herz selbst hervorgerufen. Die Herzwirkung des Adrenalins kann auch am herausgeschnittenen überlebenden Herzen demonstriert werden. Oliver und Schäfer fanden, dass Adrenalin am isolierten und mit physiologischer Kochsalzlösung durchströmten Fröschherzen, wenn es still steht, spontane Kontraktionen hervorruft und am schwach schlagenden Herzen eine Verstärkung und Beschleunigung des Rhytmus, Regularisierung der Kontraktionen und Verschwinden etwaiger Gruppenpulse bedingt. Die Wirkung des Adrenalins am Herzen scheint demnach in einer Erregung derjenigen sympathischen Nervenendigungen zu bestehen, die auf das Herzen fördernd wirken.

Eine weitere wichtige Wirkung des Adrenalins ist die auf den Uterus. Es werden durch dasselbe Kontraktionen der Gebärmutter ausgelöst und die Erregbarkeit des Organs so gesteigert, dass nun früher unwirksame direkt oder nervöse Reize auch Kontraktionen auslösen. Die Einwirkung

des Adrenalins auf die Uterusmuskulatur wurde von Neu für die geburtshilfliche Therapie verwertet, indem er das Adrenalin direkt in die Substanz des erschlafften Uterus einspritzt. Fränkel verwandte den überlebenden Kaninchenuterus zum quantitativen Nachweis des Adrenalins. Er fand, dass Adrenalinlösungen auf Stücke von Kaninchenuterus in der Weise einwirken, dass in der Kurve der spontanen Wellenbewegung eine typische Veränderung eintritt. Der Schreibhebel steigt rasch über die höchste Normalwelle hinaus an, bleibt unter kleinen Veränderungen einige Minuten auf der Höhe, um dann langsam unter grossen Schwankungen zur Abzisse abzufallen. Nach seinen Feststellungen reagiert der Kaninchenuterus noch auf Adrenalinlösung von der Konzentration 1 : 20 Mill.

Weiterhin wirkt Adrenalin auf das Auge. Intravenös bewirkt es eine Retraktion der Membrana nictitans, eine Oeffnung des Augenlides, eine Protrursio bulbi und eine Dilatation der Pupille. Es werden also der musk. palpebrae, die glatte Lidmuskulatur, der Müllersche Muskel protrursor bulbi und der Musc. dilatator pupillae zur Kontraktion gebracht. Vor allem wichtig aber ist die Einwirkung des Adrenalins auf die Pupille, sie wurde auch zur Wertbestimmung des Adrenalingehaltes benützt. Wessely und dann Meltzer und Auer fanden, dass das Adrenalin auf die Froschpupille mydriatisch wirkt. Ehrmann zeigte, dass der enukleierte und in isotonischer Flüssigkeit gehaltene Bulbus des Frosches weitaus empfindlicher ist als der in situ belassene und hat auf diese Beobachtung hin eine quantitative Methode der Adrenalinbestimmung gegründet. Er wies nach, dass das Adrenalin noch bis zu einer Verdünnung 1 : 20 Mill. auf den dilatator pupillae Wirkung ausübt. Zum chemischen Nachweis des Adrenalins in Flüssigkeiten und Gewebsäften dienen in erster Reihe die charakteristischen Farbenreaktionen, die Grünfärbung mit Eisenchlorid und die Rosafärbung mit Jodwasser. Dieselben Methoden dienen auch zur quantitativen Bestimmung. Batelli benützte die Grünfärbung mit Eisenchlorid, Abelous, Soulie und Troujan die Jodreaktion.

Die von Comessati angegebene Methode entspricht der von Mühlmann gemachten Beobachtung, dass sich Nebennierenextrakte bei Zusatz von Sublimat rot färben. Man gibt zu der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit einige Tropfen einer 1—2%igen Sublimatlösung und sieht schon nach 1—3 Min. eine diffuse Rotfärbung, die mehrere Stunden andauert. Diese

Methode verwandte Comessati auch zur quantitativen Bestimmung des in der Nebenniere enthaltenen Adrenalins. Seiner Ansicht nach beruht die Rotfärbung auf der Bildung von Oxyadrenalin und ist identisch mit der beim Stehen an der Luft nach längerer Zeit eintretenden Rötung von Adrenalinlösungen.

Eine andere chemische Methode zur Differenzierung des Adrenalins ist die von Cevidalli. Wenn man den mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Nebennierenextrakt mit Salzsäure ansäuert, um die Eiweisskörper auszufällen, das Filtrat dann mit N H 3 alkalinisiert und einige Tropfen einer konzentrierten Lösung von Ferricyankalium hinzufügt, tritt eine rötliche Färbung ein, die erst nach mehreren Stunden in eine braunschwärzliche übergeht.

Die kolorimetrische Methode von A Zanfrogini beruht auf der Tatsache, dass bei Anwesenheit von Adrenalin die braunen Mangansuperoxyde in die farblosen niederen Oxyde übergehen, wobei sie der Lösung eine rote Färbung verleihen. Die Intensität dieser Farbe ist der Menge des in der Lösung enthaltenen Adrenalins proportional. Die Reaktion ist sehr empfindlich, da sie in Adrenalinlösungen 1 : 1.000.000 sehr deutlich eintritt; sie hält sich stundenlang unverändert und ist von der Reaktion des Mediums sowie von der Anwesenheit von Neutralsalzen unabhängig. Das Reagens (3 g übermangans. Kali gelöst in 24 ccm destilliertem Wasser unter Zusatz von 8 ccm Milchsäure) wird tropfenweise zu der Adrenalin enthaltenden Flüssigkeit hinzugefügt, wobei sie sofort entfärbt wird und eine deutliche Rosafärbung eintritt. Ein Ueberschuss des braunen Reagens stört die Bestimmung nicht; denn dieser wird unter Zusatz einer minimalen Menge von Wasserstoffsuperoxyd sofort ausgeschieden. Die kolorimetrische Methode geschieht durch fortschreitende Verdünnung der zu prüfenden Flüssigkeit, bis eine Reaktion eintritt, die in Bezug auf die Intensität der Farbe einer Vergleichlösung 1 : 1.000.000 Adrenalin gleich ist.

Fraenkel und Allers haben eine sehr empfindliche und charakteristische Adrenalinreaktion angegeben. Sie beruht darauf, dass Jodsäure bezw. Kaliumbijodat und verdünnte Phosphorsäure beim Anwärmen mit Adrenalinlösungen sich in der Weise umsetzt, dass eine prachtvolle rosenrote Färbung, bei Verwendung äusserst verdünnter Lösung eine eosinrote Färbung eintritt. Die rote Färbung schlägt beim Versetzen der Probe mit Ammoniak in Rostbraun um.

Die verschiedenen Werte, die über den Adrenalingehalt im normalen Blute bestimmt worden sind, ergaben sich aus den bereits angeführten Methoden. Als erster fand Batelli Werte von 1 : 10 Mill. — 1 : 20 Mill., die er durch Injektion von Serum in die Vene von Hunden und durch Vergleich der Blutdrucksteigerung mit der durch Adrenalinlösung erhielt. Er konnte den kontinuierlichen Austritt des Adrenalins aus der Nebenniere in den Kreislauf feststellen und zeigen, dass die Substanz bei verschiedenen Tierarten in wechselnder, bei den verschiedenen Individuen derselben Tierart in annähernd gleicher Konzentration aus den Nebennieren ausströmt. Er zeigte auch, dass physiologische Zustandsänderungen auf den Adrenalingehalt einen Einfluss ausüben können, indem er mit Roatta, nachdem sie bei Hunden, welche sie durch stundenlanges Laufenlassen in einer Tretmühle bis zur völligen Erschöpfung ermüdeten, eine Verminderung des Adrenalingehaltes auf ungefähr ein Drittel der normalen Minimalwerte konstatierte. War auf die Muskelarbeit einige Stunden Ruhe gefolgt, dann stieg der Adrenalingehalt wieder an.

Ferner beschäftigte sich Ehrmann mit Bestimmung des Adrenalingehaltes durch die schon früher erwähnte Froschbulbusreaktion und fand einen Wert von 1 : 20 Mill. Auf Grund seiner Pupillenerweiterungen am enukleierten Froschauge, welche Methode auch schon früher von Meltzer angewandt worden war, konnte er beweisen, dass sich Adrenalin als ein physiologisches Sekret der Nebennieren in den Kreislauf ergiesst, nicht aber nachweisen, dass dieses Sekret der Nebenniere zur Regulierung des normalen Blutdrucks notwendig ist. Trendelenburg ist der Ansicht, dass die Ehrmann'sche Froschbulbusreaktion für Untersuchungen des normalen Serums nicht empfindlich genug sei, da sie mit demselben keinen Ausschlag gebe, auch nicht, wenn das Präparat vor der Prüfung auf mydriatisch wirkende Substanzen durch Unterbrechung der sympathischen Einflüsse mittels Enukleation und durch Belichtung sensibilisiert wurde. Die von Trendelenburg angewandte Methodik ist im Princip dieselbe wie die von Laewen. Bei mittelgrossen Esculenten, denen das Rückenmark sorgfältig zerstört war, wurde die vordere Bauchwand mit der auf ihrer Innenseite verlaufenden Venaabdominalis in einem etwa 1 cm. breiten Lappen nach unten geschlagen. Nach Unterbindung und Durchtrennung der grösseren von der V. abd. zur Blase herüberziehenden Vene wurde die Blase vorsichtig bis zur Kloake frei präpariert,

zusammen mit dem Rektum abgebunden und mit diesem entfernt. Sodann wurden die beiden aus der Femonalvene aufwärts zur Nierengegend ziehenden Venae renales ad vehentes ligiert und durchschnitten, worauf die ganzen Eingeweide in der Bauchhöhle unter Schonung der Bauchaorta entfernt wurden. In die Bauchaorta wurde eine feine an ein kurzes Kapillarrohr angeschmolzene Kanüle eingeführt, bis dicht oberhalb der Aortenteilungsstelle vorgeschoben und die Aorta fest um die Kanüle ligiert. In die an der vorderen Bauchwand verlaufende Vena abd. wurde ein möglich weites ganz dünnwandiges Glasröhrchen eingeführt. Aus demselben tropft die durch die Kapillare aus einer Mariotte'schen Flasche einströmende Ringerlösung in vollkommen regelmässigen mit der Druckhöhe steigenden und sinkendem Rhythmus ab. Ist derselbe gestört, so beruht dies entweder auf zu enger Ausflusskanüle oder auf dem Druck der Gewebereste auf die aus dem Becken herauftretenden Venae femorales. Dieselben müssen vorsichtig entfernt werden in diesem Falle. Auch ist auf genügende Fixation der Aortenkanüle zu achten, so dass dieselbe bei den Injektionen sich nicht verschieben kann. Die Injektion der zu prüfenden Substanz erfolgt in dem von der Mariotte'schen Flasche zur Aortenkanüle verlaufenden Verbindungsschlauch dicht oberhalb der Glaskapillare. Da die Tropfenzahl durch Einstellen der Druckhöhe der Mariotte'schen Flasche zwischen 30 und 40 pro Minute gehalten wurde und der tote Raum zwischen Aorta und Injektionsstelle etwa 0,4 ccm. betrug, dauerte es nur wenige Sekunden, bis die Injektionsspritzung ins Präparat eintreten konnte. Die durch die Einspritzung bedingte Vermehrung der Flüssigkeitsmenge und Druckerhöhung des Systems führt zu einer Vermehrung der abfliessenden Tropfen. Da aber jeweils nur 1 ccm. injiziert wurde, lief diese so rasch ab, dass sie den Gang der Untersuchung nicht im mindesten stört. Die Dauer der Einspritzung betrug jedemal etwa 15 Sekunden. Die Registrierung der Tropfen erfolgte am Kymographion durch Markierung mit elektromagnetischem Tropfenzähler. Ein federnder Celluloidfilmstreifen löste beim Auffallen jeden Tropfens den Kontakt zweier Platinbleche, von denen das eine am freien Ende des Streifens angebracht, das andere fest mit dem Stativ verbunden war. Auf Grund seiner Versuche fand er einen Adrenalingehalt von 1 : $2^1/_2$ Mill. und kam zu dem Resultat, dass die Zerstörung des Warmblüterorganismus mit dem Absinken der Blutdruckstei-

gerung parallel geht. Sobald der Druck zur Norm zurückgekehrt ist, enthält das Blut die gleiche Adrenalinmenge wie vorher und das gesamte zugeführte Adrenalin ist aus dem Kreislauf verschwunden. Weiterhin sind in dieser Art die Versuche von Fröhlich und Löwi zu erwähnen, die durch den Wunsch Klarheit über das vielumstrittene Wesen der Cokainmydriasis zu erlangen veranlasst wurden. Zur Prüfung der Richtigkeit ihrer Anschauung von der hemmungsbeseitigenden Wirkung des Cokains ergab sich, für sie die Aufgabe fest zu stellen, ob Cokain wirklich die Empfindlichkeit der Organe für periphere, sympathische Reize, in erster Linie für Adrenalin, steigere. Sie untersuchten in dieser Richtung die Wirkungen des Adrenalins auf Blutgefässe, Harnblase. Auge und Speicheldrüse. Sie fanden, dass sehr kleine Dosen von Cokain (5 mg), die sonst ohne erkennbaren Effect einverleibt werden können, mit Adrenalin zusammen die Wirkung desselben ganz auffallend zu steigern imstande sind. So stieg z. B. der Blutdruck bei der Katze auf Adrenalin allein um 60 oder 50, auf Adrenalin, Cokain (5 mg) um 860 d. 100 mg Hg. Am Auge konnte normalerweise durch kleine Cokaindosen nach Instillation od. intravenöser Applikation sonst unwirksamer Adrenalinmengen eine deutliche Mydriasis erzeugt werden. Sie halten den grösseren Effekt nicht für einen durch Summation von Reizen bedingten, da Cokain dann in demselben Sinn wie Adrenalin wirken müsste, sondern es bestehen Hemmungen, die durch Nervenendigungen ausgeübt werden und die Adrenalinwirkung nicht ganz in Erscheinung treten lassen. Erst das Cokain beseitigt diese und der grössere Adrenalingehalt kommt nicht durch einen direkten Reiz, sondern mit Hilfe eines durch Cokain bedingten Ausfalles von Hemmungen zustande.

Auch Fränkel schenkte dem Adrenalingebiet seine Aufmerksamkeit. Während für alle Fälle, in denen sehr adrenalinreiches Blut, z. B. Nebennierenvenenblut geprüft werden soll, die Registrierung der Blutdruckkurve eines Warmblüters bei Injektion des betreffenden Serums in die Vene sehr brauchbar ist, eignet sich für solche Fälle, bei welchen die Adrenalinkonzentration des zu prüfenden Serums diejenige des Kontrollblutes nicht oder nur wenig übersteigt, viel besser die Meyer'sche Arterienstreifenmethode und die Prüfung am Kehrer-Fränkel'schen Uterus präparate. Die Meyer'sche Methode leidet an der grossen Schwierigkeit, dass die Arterien frisch aus dem Schlachthaus zu beziehen sind, dass man bei

Thermostatentemperatur arbeiten muss und vor allem, dass man keine den Adrenalinkonzentrationen proportionale, sondern nur absolute Werte erhält, so dass für jeden Fall erst die Grenzkonzentration zu suchen ist. Bröking und Trendelenburg, welche die Fränkel'sche Methode nachprüften, fanden, dass die durch Messung am Kaninchenuterus gefundenen Werte, nach welcher das normale menschliche Serum einer Adrenalinkonzentration von 1 : 400.000 entspricht, viel zu hoch sei. Sie fanden mit ihrer Froschdurchspülungsmethode für den Adrenalingehalt des Menschen-, des Katzen- und des Kaninchenserums die Konzentration 1 : 2 — 1 : 2 500000. Sie waren mit der Froschdurchspülungsmethode imstande, sowohl den Adrenalingehalt des normalen menschlichen Blutes, wie auch Schwankungen desselben unter pathologischen Verhältnissen, wie bei Arteriosklerose, bei Chlorose, bei Morbus Base-dowii quantitativ zu bestimmen. Nach Ihnen bestehen zwischen chronischer Blutdrucksteigerung und diabetischer Glykosurie zum Adrenalingehalt des menschlichen Blutes keine nachweisbaren Beziehungen. Im Venenblute Gravider und Gebärender liess sich nach ihren Untersuchungen keine Aenderung des Adrenalingehaltes gegenüber normalem konstatieren, während Nabelschnurblut in einem kleineren Teil der Fälle eine unbeträchtliche Steigerung der Adrenalinkonzentration aufwies.

So verschieden die Resultate der angeführten Untersuchungen sind, so verschieden sind auch die dazu angewandten Methoden und O' Connor hat die Testobjekte der einzelnen angewandten Methoden in Bezug auf ihre Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit miteinander verglichen. Der Empfindlichkeit der glatten Muskulatur wegen hat er zum Vergleich die Ausschläge an dem Kaninchenuterus und Froschgefässpräparat benützt. Es fiel ihm auf, dass bei der Durchblutung der Froschgefässe nach Laewen-Trendelenburg die Unterschiede der Kurven der verschiedenen Adrenalinverdünnungen sehr gering sind und bei der Prüfung des Serums an dem Präparat ergab öfters die doppelte Verdünnung denselben Ausschlag wie die einfache. Weiter fand er, entgegen Trendelenburg, bei dessen Versuchsobjekt die Empfindlichkeit nach den ersten $1^1/_2$ Stunden konstant blieb, bei manchen Präparaten schon innerhalb $^1/_2$ Stunde eine Steigerung der Empfindlichkeit und der Uterus kann auch während eines Versuches an Empfindlichkeit zunehmen, sodass man sich also bei beiden Präparaten im Laufe der Versuche immer wie-

der überzeugen muss, ob die Empfindlichkeit noch gleich ist. Das Resultat dieser Untersuchungsmethode ergab die grosse Möglichkeit von Irrtümern, da die Grenzen der Genauigkeit, mit der sich die physiologische Wirksamkeit eines Serums bestimmen lässt, ziemlich eng sind. Beide Methoden ergeben nur relative Werte und die an dem einen Testobjekte erhaltenen Wirkungswerte kann man nicht ohne weiteres auf das andere übertragen. Auch stellte O' Connor zur Beantwortung der Frage, ob die Verschiedenheit der Resultate nicht durch die Annahme, dass die Wirksamkeit des Serums zum Teil durch eine andere Substanz als Adrenalin verursacht wird, die Wirksamkeit von Kaninchenserum nach den beiden Methoden fest und fand mit der Uterusmethode bei normalem Kaninchenserum im Durchschnitt eine Wirksamkeit von 1 : 100.000 bis 1 : 500.000 Adrenalin, mit der Druckblutungsmethode nur eine Wirksamkeit von 1 : 1/4 bis 1 : 10 Mill. Adrenalin. Er schloss weiter, dass wenn die vermehrte Substanz im Serum nur Adrenalin wäre, so müsste sie wie das Adrenalin selbst nicht nur die erregenden Wirkungen auf die rezeptive Substanz des Sympathicus aufweisen, sondern auch hemmend auf die Endapparate wirken, wo das Adrenalin wirkt. Am überlebenden Kaninchendünndarm ruft Adrenalin ebenso wie Sympathicusreizung immer eine sehr starke Hemmung hervor. Kaninchenserum dagegen verursacht nur eine sehr kurze Hemmung, auf welche eine grosse Tonussteigerung oder vergrösserte Pendelbewegung nachfolgen. Beim Zusatz von Adrenalin kann man vorherrschende Erregung oder Hemmung je nach dem Verhältnis sehen. Man kann sogar eine Mischung von Serum und zugesetztem Adrenalin treffen, die ohne Wirkung auf den Darm ist. Weiterhin prüfte er nun auch, wie sich das Serum nach Zerstörung des Adrenalins seinen Testobjekten gegenüber verhielt. Da nach den Feststellungen von Embden und Fürth Adrenalin auch im Blutserum und bei Körpertemperatur durch Sauerstoffdurchleitung zerstörbar ist, so schloss er auf Erhaltung eines adrenalinfreien und doch wirksamen Serums, wenn wirklich neben dem Adrenalin noch andere aktive Stoffe vorhanden sind, die nicht so leicht zerstörbar sind. Nach Feststellung, dass seine Adrenalinlösungen in Ringerlösung nach 2 stünd. Durchleitung von Sauerstoff bei Körpertemperatur weder auf den Uterus noch auf die Froschpräparate mehr wirken und nach Nachweis der Zerstörbarkeit des Adrenalins auch im Serum nach 4—7 stünd. Sauerstoffdurchleitung,

stellte er die Untersuchungen an und fand, dass die Lösungen nach der Zerstörung auf den Blutdruck nicht mehr wirkten; dagegen erwiesen sich am Froschpräparate alle Sera mit und auch ohne Zusatz von Adrenalin nach dem Zerstörungsprozess fast ebenso wirksam wie normales Serum; es blieb also nach Zerstörung des Adrenalins die Wirksamkeit des Serums erhalten. Nach O' Connor's Resultaten handelt es sich um adrenalinähnliche Substanzen im Blutserum, die Adrenalin vortäuschen. Ueber ihre chemische Beschaffenheit liess sich noch nichts Bestimmtes aussagen. Auf alle Fälle gelangen die das Adrenalin vortäuschenden Substanzen erst bei der Gerinnung ins Serum und sind in vivo nicht im Blut zu finden. Deshalb soll zur Adrenalinbestimmung nur Plasma verwendet werden.

Mit dem Adrenalinnachweis beschäftigten sich auch mehrere Gynäkologen; in erster Reihe war es Hofbauer, der diesem Gebiete seine Aufmerksamkeit schenkte. Er beschäftigte sich mit der Frage über die toxischen Einflüsse während der Gravidität, da ja hierüber zweierlei Meinungen bestehen: die eine spricht die vom Foetus selbst gebildeten Produkte der regressiven Stoffmetamorphose als kausales Moment der Schädigung an (Fehling, von der Hoeven) die andere geht darauf hinaus, dass Stoffe, welche von der Plazenta stammen und mit dem Sammelnamen der „Toxine" belegt werden, den schädlichen Einfluss ausüben. Die verschiedenen Resultate der Untersuchungen über diese Schädlichkeiten gehören ja nicht hierher; es soll gleich von Organen gesprochen werden, die während der Schwangerschaft eine Veränderung erfahren, von der Leber und der Niere. In der Leber kommen ganz bestimmte Veränderungen der Zellstrukturen während der Gravidität zur Beobachtung. Die Zentralvenen und die radiär verlaufenden Gefässstämmchen erscheinen dilatiert; in den Leberzellen der inneren Läppchenbezirke tritt reichlich Fett auf; in den peripherischen Abschnitten ist es in geringerem Mass nachweisbar; Glykogen fehlt in den zentralen Teilen der Acini; die in der Acinusmitte gelegenen Leberzellen zeigen Einlagerung von Gallenpigment in Gestalt aggregierter gelbgrüner Körner, und in den Septen zwischen den radiären Leberzellbalken findet man Gallenthromben. Die so beschaffene Leber, die „Schwangerschaftsleber" entsteht durch funktionelle Abnormitäten derselben während der Gravidät. Einen klaren Einblick in die qualitative Aenderung der Zelltätigkeit gewinnt

man durch verschiedene neue Methoden; wie die alimentäre Lävulosurie, welche bei Graviden in einem grösseren Prozentsatz festgestellt wurde, die herabgesetzte Toleranz gegenüber der Zufuhr von Aminosäuren, die Urobilinurie, auf welche Paul Bar und Merletti aufmerksam machten, sind als Ausdruck der funktionellen Alteration der Leber aufzufassen. Bei der Schwangerschaftsniere handelt es sich um degenerative Veränderungen der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der Malpighischen Knäuel ohne Beteiligung des interstitiellen Gewebes. Während bei Leber und Niere degenerative Prozesse in der Schwangerschaft vor sich gehen, begegnet man beim Studium über das Verhalten der Blutdrüsen produktiven Prozessen. In der Schwangerschaft kommt es zur Hyperplasie der Thyreoidea (Lange), Vergrösserung der Hypophyse (Comte, Launois, Thaon, Cagnetto, Eidheim) zellulärer Hypertrophie der Nebennierenrinde (Sterk und von Haberer). Länger dauernde Behandlung mit Schilddrüsensaft ruft Symptone hervor, welche als Folgezustand eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus aufgefasst werden müssen; dass dabei aber auch eine Ueberfunktion des chromaffinen Systems auftritt, vielleicht bedingt durch den physiologischen fördernden Einfluss beider Apparate aufeinander. Auf die Frage, ob während Gravidität oder Geburt klinische Phänomene einer Reizung des sympathischen oder chromaffinen Systems nachweisbar seien, machte Hofbauer Untersuchungen an 80 Graviden. Der leitende Gedanke der Untersuchungen war die Prüfung auf Adrenalinmydriasis sowie der Versuch eines Adrenalinnachweises im Blute bei Graviden. Die erste Probe lehnte sich an die von Otto Löwi gemachte Entdeckung an, dass — als Ausdruck eines erhöhten Erregungszustandes des Sympathicus nach gelungener Pankreasexstirpation — Einträufeln von Adrenalin ins Auge Mydriasis hervorruft, in gleichem Sinne wie nach reichlicher Behandlung mit Schilddrüsensaft; die Indentifizierung von Adrenalin im Blute erschien andererseits nach den Mitteilungen vom Vorhandensein mydriatischer Substanzen im Harne von Graviden (Pal, Diehm), ferner der gegen Ende der Schwangerschaft eintretenden Blutdrucksteigerung sowie der sklerotischen Gefässveränderungen im Genitalapparat (Pankow) erstrebenswert. Die Untersuchungen auf Adrenalinmydriasis ergaben während der Gravidität stets einen negativen Ausschlag; auf der Höhe der Geburtstätigkeit jedoch konnte unter 100

Fällen 18 Mal eine deutliche Erweiterung der Pupille nach Adrenalin-Instillation beobachtet werden; am eklatantesten fiel die Reaktion dann in 2 Eklampsiefällen aus, in 3 weiteren Fällen von Eklampsie versagte die Reaktion völlig. Interessant gestaltete sich auch der Cokainversuch nach Fröhlich und Löwi, die nachgewiesen hatten, dass alle Wirkungen des Adrenalins durch Cokain sensibilisiert würden. Auch am Auge konnte diese Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung nachgewiesen werden. Sie wird in Bezug auf Intensität und Dauer gesteigert. Bei Graviden während der letzten Schwangerschaftsmonate und unter der Geburt konnte Hofbauer zeigen, dass Einträufeln von 4 Tropfen einer 2%igen Cokainlösung Mydriasis hervorrief, die einige Male maximal war, durchwegs aber länger als 12 Stunden anhielt, gelegentlich bis 24 Stunden. — Den Adrenalinbefund im Serum prüfte er mittels der Ehrmann'schen Bulbusprobe und den Methoden nach Vulpian-Bayer, Fränkel-Allers und fand ihn nur in ca. 8% positiv, eine Abhängigkeit des Adrenalinbefundes im Blute von einer Nierenkomplikation dagegen bestand nicht. Hofbauer habe ein abschliessendes Urteil über die angeregten Fragen nicht gewinnen können. Eine exakte wissenschaftliche Basis für das Verständnis von Schwangerschaftskomplikationen durch insuffiziente Blutdrüsentätigkeit konnte nur für die Graviditätstetanie gewonnen werden, seitdem klinische und experimentelle Tatsachen bewiesen haben, dass partielle Parathyreoidektomie den Ausbruch der Tetanie dann hervorrief, wenn Schwangerschaft eingetreten war.

Ferner widmete Neu den Untersuchungen über Adrenalingehalt des Blutes in der Gestationsperiode seine Aufmerksamkeit. Nachdem er schon 3 Jahre vorher Untersuchungen der Sekretionstätigkeit der Nebennieren innerhalb der Gestationsperiode des Weibes mit der Froschbulbusmethode angestellt hatte, aber zu keinem Resultat wegen Unzulänglichkeit der Methode gekommen war, hat er später folgende Bestimmungen mittels der Registriermethode am überlebenden Uterus gefunden:

1) bestimmte Schwankungen des Adrenalins im Blute entsprechend dem Graviditäts-, Geburts-, Wochenbettszustand;

2) besonders hohe Werte des Adrenalingehaltes im Serum des retroplazentaren Hämatoms und des Nabelschnurblutes;

3) den allerhöchsten Adrenalinwert im Serum einer Graviden mit Glykosurie und besonders stark entwickeltem Chloasma uterinum. Nachdem Neu mittels dieser Untersuchungsmethode den Nachweis von einer Vermehrung von adrenalinähnlichen Substanzen in der Gestationsperiode gebracht hatte, berichtet er noch über andere Versuchsresultate dieser Art; zur Untersuchung kamen 28 Gravide in den verschiedensten Schwangerschaftsmonaten, 19 Kreissende einschliesslich das von ihnen stammende Nabelschnurblut und 14 Wöchnerinnen. 15 Frauen wurden in den verschiedenen Phasen der Gestationszeit durchuntersucht. Der Gehalt an „adrenalinähnlichen" Substanzen erwies sich gegenüber der Norm vermehrt: bei Schwangeren um 22 Proz., bei Kreissenden um 30 Proz., bei Wöchnerinnen um 26 Proz., im Nabelblutserum um 55 Proz. Demgemäss konnte er konstatieren, dass während der Gestationsperiode des Weibes eine gegen die Norm vermehrte Menge von „adrenalinähnlichen" Substanzen im Blute kreist. Die Menge wirksamer Substanz in 1 ccm unverdünntem Serum ist während der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett annähernd gleich, allerdings gegen die Norm erhöht. Er machte mit der Uterus- und Froschbulbusmethode seine Versuche und konnte zuletzt auch am Auge eine Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung nachweisen; sie wird nach Intensität und Dauer gesteigert. Von der Tatsache ausgehend, dass Einträufeln von 2 proz. Cokainlösung allein schon Pupillenerweiterung als Erscheinung der Sympathicusreizung bei der Mehrzahl normaler Menschen hervorrufen würde, ging Neu bei den Untersuchungen von Versuchen an Frauen auf der gynäkologischkonservativen Abteilung aus. Es galt ihm zunächst, die Cokaindosis festzustellen, auf welche die Frauen innerhalb noch 1 Std. gerade noch mit einer geringen Mydriasis reagierten. Sodann änderte er seine Vorversuche in der Weise, dass er 2 Tropfen einer Suprareninkochsalzlösung in ein Auge instillierte, Trat nach etwa 1 Stde. keine Mydriasis ein, so wurde in jedes Auge ein Tropfen der Cokainlösung eingeträufelt, die sich bei den Cokainversuchen gerade als nicht mehr wirksam erwiesen hatte. Sämtliche 15 Vorversuche mit täglich gesteigerter Adrenalinkonzentration bis zur Stammlösung 1 : 1000 bei stets gleichbleibender Cokaindosis ergaben negatives Resultat. Weder auf alleinige Adrenalineinträufelung noch auf die angegebene Kombination hin trat jemals eine Mydriasis an der Pupille ein. Auch die Originalversuche am Kanin-

chenauge von Fröhlich und Löwi unterzog er einer Nachprüfung. Während die beiden Autoren fanden, dass von 5 Kaninchen nur 2 auf Adrenalin, die anderen erst auf die Kombination von Adrenalin und Cokain reagierten, fand Ury und Neu, dass von 5 Kaninchen 2 überhaupt nicht reagierten, 3 sehr ausgesprochene Mydriasis auf Adrenalin-Cokain gaben. Da er aber Frauen innerhalb der Gestationsperiode auf Cokainmydriasis prüfen wollte, so stellte er in weiteren Vorversuchen bei Schwangeren den Cokainschwellenwert fest. Dieselben reagierten ausnahmslos auf die Instillation eines Tropfens einer $^1/_4$ proz. Cokainlösung mit einer Mydriasis, während bei den gynäkologischen, bei denen intensivere ab domi nale oder peritoneale Prozesse ausgeschieden waren, zur Erzielung des gleichen Phänomens ein Tropfen einer $^1/_2$ bis $^3/_4$ proz. Cokainlösung nötig war. Da die Resultate bei den Schwangeren eindeutig waren, konnte er auf die geplante Prüfung der Kombination Cokain-Adrenalin verzichten. Sodann dehnte er die Prüfung auch auf Gebärende und Wöchnerinnen aus. Im Interesse der Einheitlichkeit der gesamten Versuche prüfte er nun nicht mehr die Minimaldosis von Cokain, die gerade noch Mydriasis bei den einzelnen Individuen machte, sondern er benützte immer die gleiche Dosis. Dafür notierte er genau die Zeit des ersten Eintritts des Mydriasis phänomens. Von den 30 untersuchten Graviden kamen 26 in der Klinik nieder; 18 Frauen wurden auch sub partu untersucht, sodass 18 Fälle in den 3 Phasen untersucht wurden. Das Ergebnis war: bei allen 18 durchuntersuchten Frauen ausnahmslos eine oft sehr ausgesprochene Steigerung der Cokainempfindlichkeit während der Geburtstätigkeit. Nach der Geburt, in der Laktation konnte er 2 Variationen beobachten: die meisten Frauen, 14, zeigen innerhalb der gesamten Beobachtungszeit eine gegenüber der normalen nicht graviden Frau gesteigerte Cokainempfindlichkeit. 4 Frauen waren spätestens 10 Tage post partum wieder zur normalen Cokainempfindlichkeit zurückgekehrt. In allen 18 Fällen war die Cokainempfindlichkeit während der Geburt auf der Höhe; individuelle Schwankungen bestanden. Entweder sie sank langsam, um während der Wochenbettzeit noch auf einer gewissen Höhe zu verharren oder sie kehrte schneller zu dem Wert, der für die nicht gravide Frau festgestellt war, zurück. Neu präzisiert seine Experimentalbefunde dahin, indem er sie mit den Hofbauer'schen Versuchen folgendermassen vergleicht; jener machte nur in einer ver-

schwindenden Zahl von Fällen während der letzten 2 Graviditätsmonate und unter der Geburt Einträufelung von 4 Tropfen einer 2 proz. Cokainlösung, die an sich schon Mydriasis zu erzeugen pflegt und erhielt Cokainmydriasis, während Neu schon bei Instillation von 1 Tropfen einer $^1/_4$ proz. Cokainlösung konstant Mydriasis erhält, am ausgesprochensten sub partu.

Zu ähnlichen Resultaten wie Neu gelangt Schneider in seiner Arbeit über den Nachweis und Gehalt von Gefässverengernden Substanzen im Serum von Schwangeren, Kreissenden, Wöchnerinnen und vom Nabelschnurblute, die er auf Anregung Neu's anstellte. Seinen Untersuchungen lag die Frage, ob die im Serum enthaltenen Stoffe, die am Uterustestpräparat adrenalinartige Reizeffekte setzten, mit den vom Adrenalinsystem produzierten Hormonen identisch seien, zu Grunde. Zur Beantwortung dieser Frage präparierte er einen Frosch nach der Läwen'schen Methode. Nach dieser Methode stellte er Untersuchungen über den Gehalt des Serums an vasokonstriktorischen Substanzen sowohl bei nicht Graviden als auch bei Frauen in der Gestationsperiode an. Im Durchschnitt fand er im Serum von Frauen im Intermenstruum einen Gehalt an „adrenalinähnlich" wirkenden Substanzen, der einer Suprareninlösung von 1 : 8 Mill. entspricht. Bei den Untersuchungen des Blutserums während der Gestationsperiode der Frau liessen sich wesentliche Veränderungen in der ersten Hälfte der Gravidität gegenüber der zweiten Hälfte nicht nachweisen. An einem beobachteten Falle bestanden schon in der 15. Woche die gleichen Verhältnisse wie am Ende der Schwangerschaft. Er untersuchte das Serum von 30 Schwangeren, wobei er dasselbe aus der Armvene, bezw. aus der Nabelschnur entnahm und es ca. 7 Min. lang in die elektrische Zentrifuge brachte. Wenn er es nicht gleich gebrauchte, stellte er es noch 1—2 Stunden in den Thermostaten; dieses Serum war noch günstiger zur Injektion als das nicht vorbereitete. Was die bei den 30 Graviden gefundene Werte anlangt, so schwankten dieselben in der Hauptsache zwischen 1 : 6 Mill. und 1 : 7,7 Mill.; bisweilen fand er auch Werte von 1 : 4 Mill. Durchschnittlich ergab sich im Serum der Schwangeren ein Wert von 1 : 6,55 Mill. Die bei den Kreissenden gefundenen Werte schwankten nicht so stark im Verhältnis wie bei den Schwangeren. Der Durchschnittswert der 18 untersuchten Kreissenden berechnete sich auf 1 : 6,15 Mill. Bei Kreissenden er-

gab sich in 50 p. Ct. der Fälle eine Vermehrung der gefässkontrahierenden Substanzen gegenüber den in der Schwangerschaft gefundenen Werten. In manchen Fällen hatte die Untersuchung keinen Unterschied zwischen Graviditäts- und Geburtsstadium ergeben. Einige Male hatte sich auch im Serum der Kreissenden ein geringerer Wert als in dem Gravider gefunden. Der Durchschnittswert des Nabelschnurserums betrug (1 : 2,3 Mill. bis) 1 : 3 Mill. Differenz in Bezug auf Vermehrung der adrenalinähnlichen Substanzen gegenüber dem Serum von Kreissenden. Dabei wurden auch Werte für das Nabelschnurserum von 1 : 2,3 Mill. festgestellt. Den Durchschnittswert für das Wöchnerinnenserum stellte Schneider auf 1 : 6,35 Mill. synthetischer Suprareninlösung fest. Gleich Neu fand auch Schneider eine Vermehrung der Gefäss kontrahierenden im Serum

der Schwangeren um	22 p. Ct.
„ Kreissenden „	30 p. Ct.
des Nabelschnurblutes um	55 p. Ct.
der Wöchnerin um	26 p. Ct.

Zu entgegengesetzten Resultaten gelangte Lindemann in seinen Versuchen mit Cokainlösungen, die er gleich Neu zur Bestimmung des Adrenalingehaltes anwandte. Durch Instillation von Cokainlösungen ins Auge und durch Pupillenerweiterung wollte er gleich Neu den in der Gestationsperiode des Weibes vermehrten Adrenalingehalt nachweisen.

Zunächst wandte er 1/4 %ige Lösungen, mit welcher er bei Schwangeren und nicht Schwangeren dieselben Resultate erhielt, sowohl nach Schnelligkeit der Reaktion wie Intensität. Hierauf probierte er 1/8 %ige Lösung, mit welcher er auch keine verwertbaren Unterschiede konstatieren konnte. Die Mydriasis trat durchschnittlich beiderseits in 24 Min. auf und war bei den gynäkologischen Fällen nicht geringer. Sodann versuchte er durch Herabsetzung der Konzentration eine Schwellendosis festzusetzen und versuchte mit 1/10, 1/16, 1/20 %iger Lösung; bei 1/30 %er Lösung gaben von Schwangeren und nicht Schwangeren beiderseits einige Fälle keine Reaktion mehr. Es war also kein Unterschied im Verhalten beider bemerkbar. Er hält die Untersuchungsmethode nicht für exakt, da beim Menschen die Pupille derartigen mit dem Bewusstsein verknüpften Veränderungen unterworfen sei; überdies dürfte bei den verschiedenen Menschen die Cornea als Diffusionsmedium nicht gleich sein, sondern je nach ihrer Durchfeuchtung wechseln.

Endlich beschäftigten sich noch Neubauer und Novak mit der Frage über die Adrenalinämie in der Schwangerschaft. Die verminderte Toleranz der Schwangeren gegen eine reichlichere Kohlehydratzufuhr, die vielfach beobachtete Verschlimmerung eines Diabetes bei einer hinzutretenden Schwangerschaft liess die beiden Autoren im Zusammenhang mit einigen Angaben über eine Schwangerschaftshypertrophie der Nebenniere und der bekannten zuckermobilisierenden Wirkung des Adrenalins an einen ätiologischen Zusammenhang zwischen einer veränderten Sekretion des chromaffinen Systems und einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels in der Schwangerschaft denken. Diese Frage erhielt eine interessante Beleuchtung durch die Mitteilungen Neu's, dessen Arbeit ja schon ausführlich hier erwähnt wurde. Neubauer und Novak traten der Frage nach einem etwaigen Zusammenhang zwischen Adrenalinämie und Kohlenhydratstoffwechsel näher. Sie gingen von der Erfahrung aus, dass in die Blutbahn eingeführtes Adrenalin zu Hyperglykämie und weiterhin zu Glykosurie führt. Da Pollak gezeigt hatte, dass die Hyperglykämie entschieden das konstantere Phänomen sei und auch dann noch nachweisbar sei, wenn infolge veränderter Versuchsbedingungen die Zuckerausscheidung im Harn ausbleibt, so nahmen die Autoren an, dass einer erhöhten Adrenalinämie in der Gestationsperiode ein erhöhter Blutzuckergehalt entspreche. Gleichzeitig mit der Durchführung dieser Aufgabe suchten sie eigene Erfahrungen über die von Neu behauptete erregende Wirkung des Schwangerenblutserums auf den Kaninchenuterus zu sammeln. Sie nahmen das erforderliche Blut vor dem Frühstück aus der Armvene und verwandten dasselbe spätestens 3 Stunden nachher zum Versuch. Sie verzichteten auf Verwendung von Blutserum aus dem retroplazentaren Hämatom, da ihnen eine Beimengung von Fruchtwasser und anderen Verunreinigungen nicht ausgeschlossen schien. Das Nabelschnurblut schalteten sie als zur hierher gehörigen Frage belanglos aus. Als Kontrollserum verwendeten sie das Blut einer gesunden nicht graviden Frau, meist aber das durch Venaepunktio gewonnene Armvenenblut von sich selbst. Das Uterusspräparat wurde stets unmittelbar vor dem Versuch einem Kaninchen entnommen und sofort in eine körperwarme Ringerlösung gelegt. Der von ihnen benützte Apparat entsprach der Fränkel'schen Versuchsanordnung (Arch. f. exp. Path. & Pharm. 1909, Bd. 60 S. 395). Die Methode führte sie jedoch nicht zum Ziel, da der Uterus

auf die verschiedensten Reize mit Kontraktionen reagierte und die von Fränkel für Adrenalin als typisch bezeichnete Kurve ebenso durch Cokain erzielt werden, wenn man letzteres in entsprechenden Konzentrationen nimmt. Sie hätten nur dann eine Erregung des Uterusstückes auf Adrenalin zurückführen können, wenn sie andere kontraktionserregende Substanzen ausschalten könnten, was aber ja nicht möglich ist beim Blutserum, wie ich ja bei O' Connor genau beschrieben habe. Beide Autoren sind der Ansicht, dass bei der Ermittlung des Adrenalingehaltes einer Flüssigkeit mit Hilfe des überlebend erhaltenen Kaninchenuterus die Zuckungshöhe der Adrenalinkonzentration nicht parallel gehe, sodass man bei der Bestimmung der Wirksamkeit einer Flüssigkeit auf die Eruierung derjenigen Verdünnung angewiesen ist, welche eben eine deutliche erregende Wirkung auslöst, aber selbst dies wird erheblich erschwert. Selbst bei relativ gelungenen Versuchen mussten sie sich oft begnügen aus einer längeren Versuchsreihe den bescheidenen Schluss auf die Wirksamkeit eines Präparates zu ziehen, ohne einen Aufschluss über die genauen quantitativen Verhältnisse gewonnen zu haben.

Jedoch bei ausschliesslicher Berücksichtigung gröberer Unterschiede in der Wirksamkeit des Schwangerenserums gegenüber dem Kontrollblut konnten Neubauer und Novak Differenzen, welche sich im Sinne eines vermehrten Adrenalingehaltes in der Schwangerschaft verwerten liessen, nicht wahrnehmen. Meist sei das Schwangerenserum nicht stärker wirksam als das Kontrollserum, hier und da scheine sogar letzteres eine grössere Aktivität zu besitzen. Ebenso wie bei Anwendung reiner Adrenalinlösung habe das Serum manchmal keine erregende, sondern sogar hemmende Wirkung auf den Uterus, indem dessen Kontraktion flacher und spärlicher würden. Ueber die Methode der Cokainmydriasis, die ja von Hofbauer und Neu zum Nachweis des Adrenalins angewandt worden war, sprechen sich die Autoren aus. Der positive Ausfall der Versuche beweist nur eine Ueberregbarkeit des Sympathicus, ohne den Grund derselben klar zu legen, da die ausschliessliche Abhängigkeit des Sympathicustonus vom Adrenalingehalt unbewiesen und unwahrscheinlich ist. Weiterhin untersuchten sie den Zuckergehalt des Schwangerenblutes. Die Resultate zeigen Werte, welche die Norm nicht überschreiten, also keineswegs zur Stütze für die Annahme einer gesteigerten Adrenalinämie in der Schwangerschaft herangezogen werden können. Ebenso wie Benthin fanden sie

in einzelnen Fällen sogar auffallend niedrige Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft, wofür man keine befriedigende Erklärung geben kann. Sie halten gleich O' Connor genauere Angaben über den Adrenalingehalt des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen als verfrüht mit den zu Gebote stehenden Methoden. Einen Anhaltspunkt für die Annahme einer gesteigerten Adrenalinämie in der Schwangerschaft fanden sie nicht.

Meine Versuche, die ich auf Anregung von H. Prof. Dr. Seitz anstellte, gingen von den Resultaten, nach welchen der Adrenalingehalt in der Gestationsperiode des Weibes vermehrt sei, aus. Diesen vermehrten Adrenalingehalt wollte ich durch niedrig prozentige Cokaindosen, von welchen ich 1 Tropfen in den Bindehautsack des Auges träufelte, nachweisen. Während bei normalen Menschen 4 %iges Cokain durch Reizung des Sympathicus Erweiterung der Pupille hervorruft, wollte ich gleich Hofbauer u. a. bei Frauen in der Gestationsperiode mit unterprozentigen Cokaindosen Versuche anstellen und prüfen, ob sie mit Cokaindosen noch Mydriasis zeigen, bei welchen normale Menschen nicht mehr reagieren und auf diese Weise einen gesteigerten Adrenalingehalt in der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett nachweisen. In der hiesigen Augenklinik wird zur Erzeugung der Mydriasis 4 %iges Cok. angewandt. Ich begann daher meine Versuche mit 2 %igem Cokain und zwar bei Frauen, die auf der gynäkologkonservativen Abteilung lagen. Ich machte dabei die Beobachtung, dass der grössere Teil davon mit einer Erweiterung der Pupille reagierte. Ich schritt hierauf zur Prüfung mit 1/4, 1/8, 1/16, 1/20, 1/32, 1/50, 1/100, 1/250, 1/500, 1/1000, 1/10000 u. 1/100000 %igem Cokain und machte mit diesen Lösungen innerhalb eines Jahres bei 200 Frauen der konservativen Abteilung Einträufelungen und zwar immer nur 1 Tropfen der Lösungen. Bei den Versuchen mit Cokainlösungen 1 : 4, 1 : 8, 1 : 16, 1 : 20, 1 : 32, 1 : 50, 1 : 100, 1 : 250, 1 : 500, 1 : 1000 erhielt ich bei dem grösseren Teil der Patientinnen nach durchschnittlich 20—40 Minuten —, bei den Instillationen mit 1/1000 %ig. Cokain dauerte es bisweilen bis zu 1 Stunde — eine deutliche Erweiterung der Pupille, die nach einigen Stunden noch zu erkennen war. So sah man bei einem 15jährigen Mädchen auf 1/1000 %ige Lösung noch nach 5 Std. eine so deutlich vergrösserte Pupille, dass sie dem Assistenzarzt, der von der Einträufelung nichts wusste, auffiel. Auch bei einigen Män-

nern machte ich die Einträufelung; sie reagierten ebenfalls und ich konnte einen Unterschied in der Reaktion beider Geschlechter nicht herausfinden. Einige Frauen gaben allerdings keine Reaktion, auch schon auf 2% und 1/4% nicht; doch wohl ein deutlicher Beweis für die Individualität der Cokainempfindlichkeit!

Nach diesen Versuchen glaubte ich mich des Resultates, dass Spuren von Cokain noch eine Mydriasis bewirken, gewiss, d. h. bei bestimmten cokainempfindlichen Individuen und setzte zur Probe meine Versuche mit einer Cokainlösung 1 : 10 000 fort. Bei einer Serie von 10 Frauen der konservativen Abteilung fand ich bei 7 nicht die geringste Reaktion; bei 3 weiteren trat nach ca. 1 Std. eine undeutliche minimale Mydriasis ein, die bald wieder verschwunden war.

Hierauf prüfte ich weiter, ob eine 1/100 000 Lösung noch Mydriasis hervorrufe; in diesem Falle sollte also noch 0,00000001 Cokain mydratisch wirken. Doch gab von 12 Frauen der konservativen Abteilung auf diese Lösung keine einzige mehr die geringste Reaktion. Hier war ich also an der Grenze der Cokainempfindlichkeit bei nicht schwangeren Frauen angelangt und beschloss somit meine Versuche auf der konservativen Abteilung.

Ich wandte mich nun der Hauptaufgabe meiner Arbeit zu und träufelte Frauen der Gestationsperiode mit niedrig prozentigen Cokaindosen ein, in der Hoffnung, hier Unterschiede gegen die gefundenen Resultate bei den normalen Frauen feststellen zu können und somit einen vermehrten Adrenalingehalt nachzuweisen. Ich folgte dabei einer genauen Disposition:

in einem Teil machte ich die Einträufelungen mit denselben Cokaindosen bei Frauen in den 3 Stadien in der Gravidität, sub partu und in puerperio;

im anderen Teil träufelte ich gewisse Frauen im gleichen Stadium mit verschieden prozentigen Cokaindosen ein.

Auch hier begann ich mit einer 2%igen Lösung, mit welcher ich 10 Versuche machte. Hiebei erhielt ich bei 3 Frauen negatives Resultat; im 1. Fall handelte es sich um eine Patientin, die 2 Tage vorher einen 5 Monat alten Abortus gehabt hatte. Weiterhin gab ein Mädchen, bei welchem ich die Einträufelung in der Schwangerschaft und im Wochenbett machte, in beiden Stadien keine Reaktion. In den üb-

rigen Fällen erhielt ich immer mittlere bis maximale Mydriasis, die jedesmal nach 12 Stunden noch zu sehen war. Die Reaktion erfolgte schon nach 7—10 Min.

Hierauf machte ich die Cokainisierungen mit 1/4 %iger Lösung in 54 Fällen. Zunächst nahm ich solche Frauen vor, bei denen ich die Einträufelung schon mit der 2 %igen Lösung gemacht hatte und die noch im gleichen Stadium waren. Es machte sich der Unterschied bemerkbar, dass ich hier erst nach 10—20 Min. Mydriasis erhielt, die aber ebenso gross und auch nach 12 Std. noch zu sehen war. Unter 54 Fällen versagte die Reaktion 8 mal: z. T. waren es Frauen, die im Puerperium und in der Gravidität auf die Lösung reagiert hatten, bei denen aber sub partu unter den heftigen Wehen die Reaktion versagte, z. T. waren es auch solche, die auch auf die 2 %ige Lösung nicht reagiert hatten.

Sodann machte ich 60 Mal Einträufelungen mit 1/8 %igem Cokain und erhielt 38 Mal Reaktion; sie versagte also 21 Mal und zwar verhältnismässig oft in graviditate, bei 29 Schwangeren 11 Mal. Auch hier brachten die Versuche während der Austreibungsperiode stets negatives Resultat, was mir überhaupt bei fast allen meinen Versuchen bei Kreissenden begegnete und was ich mir nicht zu erklären vermag. Gerade von diesen Schmerzen der Wehen glaubt man doch das ganze Nervensystem so ergriffen, dass es auf die leisesten Reize reagieren muss. Da meine Versuche mit 1/8 %igem Cokain im Vergleich zu denen mit 1/4 %iger Lösung schlechte Resultate ergaben, konnte ich wohl daran denken, dass hier die Grenze der Wirkung gegeben; jedoch die nächstfolgenden Versuche mit 1/16 %iger Cokainlösung bestätigten das Gegenteil, da ich mit dieser Dosis keine wesentliche Abweichung von den bisher geschilderten Fällen bemerkte. Unter 23 Fällen blieb 6 Mal die mydriatische Wirkung aus. Am günstigsten war der Erfolg in puerperio, wo ich unter 9 Fällen 8 Mal nach 10—25 Min. deutliche Reaktion erhielt. Verhältnismässig ungünstig gestaltete sich die Wirkung während der Geburt und zwar nicht nur in der Austreibungsperiode, wo sich nie Mydriasis zeigte, sondern auch nach der Geburt des Kindes; in der ersten halben Stunde post partum war nie mydriatische Wirkung wahrzunehmen; gewöhnlich fehlte sie gänzlich. Dass aber dieses Resultat nur von dem Zufall der untersuchten Fälle abhing, zeigten mir weitere Untersuchungen.

So erhielt ich nämlich bei Cokainisierung mit 1/20 %iger Lösung immer sub partu nach 20—25 Min. deutliche Mydriasis, während hier das Resultat in graviditate und in puerperio sichtlich ungünstiger war; 14 Versuche fielen nur 4 Mal positiv aus. Ich machte nun in einem grossen Teil dieser Fälle Einträufelungen mit höher prozentigen Cokaindosen und erhielt auch mit diesen fast jedes Mal negatives Resultat, was mir zeigte, dass eben nicht die unterprozentige Cokaindosis, sondern vielmehr die Person die Hauptursache an dem negativen Ausfall des Versuches ist. Einige Male wohl reagierte eine Patientin noch auf 1/4 %ige Dosis, während niedrigere Lösungen keine Wirkung mehr gaben; doch war das äusserst selten. Gewöhnlich war bei einer Patientin, die auf 1/8 %ige oder noch niedrigere prozentige Dosis nicht mehr reagierte, schon bei 1/4 %igem Cokain, bisweilen sogar bei 2%iger Lösung schon, keine Wirkung mehr zu sehen.

Ich war mir hier schon des gleichen Resultates wie bei den Frauen der konservativen Abteilung ziemlich gewiss, dass die Cokainempfindlichkeit wohl sehr individuell sei. Bei den weiteren Untersuchungen richtete ich zunächst auf 2 Dinge das Augenmerk:

1) ob wohl nicht schon durch eine blosse Reizung, die beim Einträufeln auf das Sympathicusgebiet ausgeübt wird, eine Erweiterung der Pupille erzielt wird. Zur Beantwortung dieser Frage träufelte ich destilliertes Wasser in einer Serie von Fällen ein. Eine Mydriasis wurde nie wahrgenommen;

2) bei meinen Versuchen bei den Patientinnen der konservativen Abteilung lag die tiefste Grenze bei 1/10000 % Cokainlösung. Würde ich nun bei den Frauen in der Gestationsperiode noch mit Lösungen 1 : 100 000 Mydriasis erzielen, so könnte dieses Resultat wohl einem vermehrten Adrenalingehalt in der Gestationsperiode zu gute geschrieben werden.

Ich untersuchte also weiter: Zunächst mit 1/30 %igem Cokain. Das Resultat unterschied sich hier in nichts von den vorhergehenden. Es war hier bei Schwangeren und Wöchnerinnen günstiger als bei Gebärenden. Auch hier wiederholte ich bei allen Fällen die Versuche mit höher prozentigen Lösungen und erhielt fast regelmässig gleiches Resultat wie bei den zuerst gemachten Versuchen.

Nun ging ich zu 1/50 %iger Lösung über und fand hier wie bei den folgenden Versuchen mit 1/100, 1/250, 1/500, 1/1000 %igem Cokain immer ähnliche Resultate wie die bisher geschilderten. So gab mir eine Schwangere eine so deutliche Reak-

tion auf Instillation von 1 Tropfen dieser Lösung, dass die vergrösserte Pupille noch nach vielen Stunden zu erkennen war.

Nun war ich an der Grenze angelangt, wo ich ein deutliches Abweichen von den Versuchen mit 1/10000 %igem Cokain der konservativen Abteilung bei den Frauen in der Gestationsperiode erhoffte. Doch auch hier war das Resultat ein gleiches wie bei den Patientinnen der gynäkolog. Abteilung. Auch hier trat nämlich im grösseren Teil der untersuchten Fälle überhaupt keine Wirkung ein und im anderen Teil war die Mydriasis so klein, dass sie das hierauf nicht geübte Auge fast nicht erkennen konnte. Eine einzige Ausnahme bildete hier eine Schwangere, die nach 20 Min. Mydriasis zeigte, wie sie bei hochprozentigen Lösungen nicht deutlicher auftreten konnte.

Die beiden Hebammen der Klinik zeigten sehr deutlich die Individualität der Cokainempfindlichkeit. Während nämlich die eine auf 1 Tropfen einer 1/1000 %igen Lösung nicht die geringste Reaktion gab, zeigte die andere auf Instillation eines Tropfens einer 1/10000 %igen Lösung schon nach 25 Min. einen deutlichen Unterschied in der beiderseitigen Pupillengrösse.

Und endlich prüfte ich noch mit Lösung 1 : 100 000 und erhielt auch wie bei den anderen mit dieser Lösung Eingeträufelten hier bei den Frauen in der Gestationsperiode in keinem einzigen Fall die geringste Reaktion.

Es war also bei Schwangeren und Nichtschwangeren die gleiche Grenze gesetzt — sowohl was Dauer und Stärke als auch die Wirkung an sich betraf; in beiden Fällen war sie bei 1/1000 %iger Lösung noch deutlich zu sehen; in beiden Fällen war sie bei 1/10 000 %iger Lösung negativ oder schwach und in beiden Fällen versagte sie bei 1/100 000 %iger Lösung gänzlich.

Meine Beobachtungen glaube ich wohl mit den verschiedenen Werten, die bei Bestimmung der Adrenalingehalten gefunden worden sind, in Einklang bringen zu können. Der Adrenalingehalt scheint sehr schwankend zu sein: bei manchen Individuen wird er gegen die Norm gesteigert, bei manchen herabgesetzt sein — daher die so sehr verschiedene Reaktion, so dass ein Teil meiner Fälle noch auf Lösungen 1 : 1000 und 1 : 10 000 reagierte, während hinwiederum andere schon auf 2 %iges Cokain reaktionlos blieben.

Auf keinen Fall glaube ich aber von einem in der Ge-

stationsperiode des Weibes vermehrten Adrenalingehalt sprechen zu können, bevor man nicht eine Frau durch irgend eine Methode vor der Schwangerschaft auf ihrer Adrenalinmenge untersucht hat und die gleiche Untersuchung bei ihr in der Gravidität wiederholt. So kann ja eine Frau normaliter nur auf 4 %iges Cokain reagieren, gravid aber noch auf eine 2 %ige Lösung — ihr Adrenalingehalt wäre in der Schwangerschaft vermehrt. Umgekehrt kann eine Frau stets auf 1/1000 und 1/10000 %ige Cokainlösung mit einer Mydriasis reagiert haben — von einem vermehrten Adrenalingehalt könnte also keine Rede sein, wenn sie gravid auf die gleiche unterprozentige Dosis reagieren würde. Da mir aber zu dieser Art von Untersuchung die Möglichkeit nicht gegeben ist, so kann ich auf Grund der Resultate meiner Untersuchungen nur die Wahrscheinlichkeit, nicht aber die Bestimmtheit aussprechen, dass ein vermehrter Adrenalingehalt in der Gestationsperiode des Weibes nicht besteht; wenigstens auf Grund dieser Art von Untersuchungen, die ja aus Gründen wie sie Lindemann angeführt hat, ziemlich unzuverlässig ist.

Zum Schlusse muss ich noch hinzufügen, dass die Cokainlösungen stets frisch bereitet waren und nicht länger als 2 – 3 Tage verwendet wurden. In allen Fällen träufelte ich 1—2 Tropfen der Lösung ein. Bei Graviden und Patientinnen der konservativen Abteilung machte ich, soweit es eben im letzten Falle möglich war, die Versuche am Fenster des Tagesraumes. Bei Gebärenden und Wöchnerinnen war das Licht schwankend; bei ersteren musste ich ja auch oft bei künstlicher Beleuchtung die Instillation machen.

Zusammenfassung.

1) Schwangere und Nichtschwangere haben gleiche Reaktion, sowohl der Dauer nach, bis die Reaktion eintrat als der Grösse der Mydriasis nach.

2) Gravide und nicht gravide Frauen ergaben für die noch eintretende Mydriasis die gleiche Grenze.

3) Bei beiden waren die Reaktionen bis zur Lösung 1 : 1000 im grösseren Teile der Fälle positiv und deutlich.

4) Auf beiden Seiten ergab die Lösung 1 : 10000 im grösseren Teil der Fälle negative Reaktion und wo Reaktion noch vorhanden, war sie fast immer klein und undeutlich. Ausnahmen machten sowohl gravide als auch normale Frauen.

5) Schwangere in verschiedenen Monaten ergaben keine Verschiedenheit, ebenso machte sich zwischen Schwangeren und Wöchnerinnen kein Unterschied in der Art der Reaktion bemerkbar.

6) Bei Gebärenden war auffallend, dass in der Austreibungsperiode fast nie Reaktion eintrat. Nach Einspritzung von Hypophysin dagegen trat fast immer, soweit eben auch in anderen Stadien Reaktion eintrat, Mydriasis ein.

7) Männer ergaben keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung der Cokaineinträufelung.

8) Bei Diabetes in graviditate machte sich bei der Einträufelung kein Unterschied von den normalen Fällen bemerkbar.

An dieser Stelle sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Seitz für die Ueberweisung dieser Arbeit nebst Ueberlassung des klinischen Materials und die gütigen Ratschläge meinen verbindlichsten Dank.

Lebenslauf.

Ich wurde am 11. Juni 1887 zu Nürnberg geboren als Tochter des Kaufmanns S. Reichold und seiner Ehefrau Klotilde, geb. Lazar. Ich besuchte die 10 Klassen der städtischen höheren Mädchenschule zu Nürnberg und bereitete mich durch Privatunterricht auf das Gymnasialabsolutorium vor, das ich im Juli 1907 am Alten Gymnasium zu Nürnberg bestand. Ich studierte darauf 6 Semester in Erlangen, 1 in München und die letzten 3 wieder in Erlangen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im April 1910, das Staatsexamen im Februar 1913, beide in Erlangen.

Selma Reichold.